

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2003/013238



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                       |                                                                                                                               |                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>ASAHI-40                                                     | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                                                |
| International application No.<br>PCT/JP2003/013238                                                    | International filing date (day/month/year)<br>16 October 2003 (16.10.2003)                                                    | Priority date (day/month/year)<br>16 October 2002 (16.10.2002) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K 35/16, A61P 7/08 |                                                                                                                               |                                                                |
| Applicant<br>ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION                                                           |                                                                                                                               |                                                                |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|                                                                  |                                                                 |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br>16 October 2003 (16.10.2003) | Date of completion of this report<br>14 April 2004 (14.04.2004) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP                          | Authorized officer                                              |
| Facsimile No.                                                    | Telephone No.                                                   |

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/013238

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

- These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/13238

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

|                               |        |      |     |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-10 | YES |
|                               | Claim  | 11   | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims |      | YES |
|                               | Claims | 1-11 | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-11 | YES |
|                               | Claims |      | NO  |

### 2. Citations and explanations

- Document 1: WO 97/22245 A1 (Baxter Int. Inc.) June 26, 1997, Entire document; claims & EP 809433 A1 & JP 11-505269 A & US 5935092 A
- Document 2: WO 01/45719 A1 (Welfide Corp.) June 28, 2001, Entire document; Example 3; Reference Example 3 & AU 2001/23988 B & EP 1250929 A1 & US 2003/69399 A
- Document 3: JP 1-192368 A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) August 2, 1989, Entire document (Family: none)
- Document 4: JP 1-254205 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) October 11, 1989, Entire document (Family: none)
- Document 5: JP 1-207240 A (Nissho Corp.) August 21, 1989, Entire document (Family: none) (Documents 1-5 are cited in the international search report.)

(Documents 1-5 are cited in the ISR.)

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/13238

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V:

(1)

Document 1 describes reducing the white blood cell content of the plasma component isolated from whole blood by filtration through a white blood cell-removing membrane, and as a result the content of viruses in the plasma that have been ingested by the white blood cells is reduced.

Document 1 does not specifically describe the addition of a process step for filtration with a virus-removing membrane after the white blood cell-removing process step. However, as listed in documents 2-5, the reduction of viruses in plasma preparations by a virus-removing membrane process step is widely known (more specifically, see document 2 for examples of the use of a virus-removing membrane that combines membranes with average pore sizes of 75 nm and 35 nm). Moreover, documents 1-5 all have a common point in that an object is to remove the viral content from a plasma preparation. Furthermore, when removing impurities from a plasma preparation by a membrane treatment process, the method per se whereby the membrane treatment process is performed multiple times using multiple membranes is one that can be employed as needed by persons skilled in the art without reference to the descriptions in documents 1-3, for example. Therefore, this examination finds that persons skilled in the art can easily expect to increase the efficiency of removing viruses from a plasma preparation over instances in which a single membrane treatment is used by combining the white blood cell-removing membrane process described in document 1 with the virus-removing membrane process described in any of documents 2-5. Furthermore, the particle size of viruses is considerably smaller than white blood cells, and in the removal thereof it is necessary to use a removal membrane with a much smaller pore size than the white blood cell-removing membrane. This matter is common technical knowledge of persons skilled in the art without referral to any of the documents. Therefore, in the aforementioned combination, persons skilled in the art can easily predict that the process of removing the white blood cells using a removal membrane with a relatively large pore size before performing the process using the virus-removing membrane will decrease the possibility of membrane clogging, etc., in the virus-removing membrane process step, and will be advantageous from the standpoint of filtration efficiency.

Thus, this examination finds that in the method described in document 1, persons skilled in the art can easily predict combining the virus-removing process step with the virus-removing membrane described in documents 2-5 with the process for decreasing the white blood cells by the white blood cell-removing membrane. Furthermore, the establishment of proper conditions such as the pressure at the time of filtration in response to the surface area, pore size, etc., of the removal membranes used is merely a matter of design that is conventionally performed by persons skilled in the art based on the descriptions in various documents.

As a result, based on the descriptions in documents 1-5, the inventions of claims 1-11 lack an inventive step.

When we examine Example 1 and Comparison Example 1 in the Specification of the present application, not only does Comparison Example 1 not include a process step for filtering with a white blood cell-removing membrane, but in the subsequent filtering process with the virus-removing membrane, it does not include a filtration process using a virus-removing membrane with an average pore size of 75 nm, and in that respect the experimental conditions are different from those used in Example 1. In addition, when we examine Example 1 and Comparison Example 2, they differ mainly in the point that whereas in Example 1 the sample immediately prior to treatment with the white blood cell-removing membrane is plasma, in Comparison Example 2 it is whole blood to which an anticoagulant has been added. Therefore, by comparing Example 1 with Comparison Examples 1 and 2 this examination cannot clearly confirm that the advantageous effect in the process for producing the plasma/serum preparation in Example 1 is provided "by the introduction of a process step for removing white blood cells prior to filtration with the virus-removing membrane" as described on page 2, lines 25 to 27 of the Specification of the present application.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

**PCT/JP03/13238****Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

**Continuation of Box V:****(2)**

The plasma preparation or serum preparation of claim 11 is stipulated only in that it is produced by subjecting it to process step (a) and then process step (b), but because this examination finds no special stipulation whatsoever concerning the white blood cell content and virus content, plasma protein composition, etc., of these preparations, the preparations themselves either contain forms that are indistinguishable from one of the following or have a high likelihood of easily being prepared therefrom:

- Preparations in document 1 obtained by using a plasma component originally having a relatively low level of viral contamination (or a plasma fraction free of viral contamination) as a starting material and subjecting it to a white blood cell-removing membrane process step;
- Preparations of documents 2-5 obtained by subjecting a plasma component originally containing very few remaining white blood cells (or free of remaining white blood cells) to a virus-removing membrane process step; or
- A previously known plasma preparation or serum preparation other than those of documents 1-5 that is obtained, for example, by removing white blood cells from a plasma fraction originally having a relatively low level of viral contamination.

P C T

国際予備審査報告

REC'D 29 APR 2004

WIPO

PCT

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

|                                                            |                                                       |                           |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 ASAHI-40                                 | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/<br>IPEA/416)を参照すること。 |                           |
| 国際出願番号<br>PCT/JPO3/13238                                   | 国際出願日<br>(日.月.年) 16.10.2003                           | 優先日<br>(日.月.年) 16.10.2002 |
| 国際特許分類(IPC)<br><br>Int.Cl <sup>7</sup> A61K35/16, A61P7/08 |                                                       |                           |
| 出願人(氏名又は名称)<br><br>旭化成ファーマ株式会社                             |                                                       |                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>5</u> ページからなる。<br><br><input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。<br>(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)<br>この附属書類は、全部で <u>                    </u> ページである。                                                                                                                                                                                                      |  |
| 3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。<br><br>I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎<br>II <input type="checkbox"/> 優先権<br>III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成<br>IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如<br>V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明<br>VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献<br>VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備<br>VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見 |  |

|                                                                 |                              |         |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|---------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日<br>16.10.2003                                  | 国際予備審査報告を作成した日<br>14.04.2004 |         |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁(IPEA/JP)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員)<br><br>大久保元浩 | 4C 8828 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3452                                       |                              |         |

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)

|       |      |   |
|-------|------|---|
| 請求の範囲 | 1-10 | 有 |
| 請求の範囲 | 11   | 無 |

進歩性 (IS)

|       |      |   |
|-------|------|---|
| 請求の範囲 |      | 有 |
| 請求の範囲 | 1-11 | 無 |

産業上の利用可能性 (IA)

|       |      |   |
|-------|------|---|
| 請求の範囲 | 1-11 | 有 |
| 請求の範囲 |      | 無 |

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- ・文献1: WO 97/22245 A1 (BAXTER INT INC) 1997.06.26 文献全体、claims  
& EP 809433 A1 & JP 11-505269 A & US 5935092 A
- ・文献2: WO 01/45719 A1 (WELFIDE CORP) 2001.06.28 文献全体、実施例3,  
参考例3 & AU 2001/23988 B & EP 1250929 A1 & US 2003/69399 A
- ・文献3: JP 1-192368 A (旭化成工業株式会社) 1989.08.02 文献全体  
(ファミリーなし)
- ・文献4: JP 1-254205 A (旭化成工業株式会社) 1989.10.11 文献全体  
(ファミリーなし)
- ・文献5: JP 1-207240 A (株式会社ニッショー) 1989.08.21 文献全体  
(ファミリーなし)

(文献1-5は、国際調査報告で引用された文献である)



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

(1)

文献1には、全血から分離された血漿成分を白血球除去膜で濾過処理することにより白血球含有量を減少せしめ、よって白血球に取り込まれているウイルスの血漿中の含有量を減少せしめることが記載されている。

文献1には、白血球除去処理工程の後にウイルス除去膜で濾過処理する工程を付加することについては特記されていない。しかしながら、ウイルス除去膜処理工程により血漿製剤中のウイルスを減少せしめることは文献2-5に例示されているように周知であり(特に、平均孔径75nm膜と同35nm膜とを組み合わせたウイルス除去膜の採用例については文献2参照)、しかも文献1-5のいずれも血液製剤中からのウイルス成分の除去を目的とするものである点において共通するものであること、及び、血液製剤の膜処理による夾雑物除去において膜処理を複数の膜を以て複数回行うこと自体、例えば文献1-3の記載をみるまでもなく当業者が適宜採用し得た方法であることから、文献1記載の白血球除去膜処理工程と文献2-5いずれかに記載のウイルス除去膜処理工程を併用することにより、各々単独の膜処理工程のみの場合より得られる血漿製剤中のウイルス除去効果の向上を見込むことは、当業者にとり適宜なし得たことである。そして、ウイルス粒子は白血球と比較してはるかに微小でありその除去においても白血球除去膜よりはるかに小径の除去膜が必要であることは、各文献を対比するまでもなく当業者にとり技術常識であることから、上記併用の際、ウイルス除去膜による処理の前に白血球をあらかじめ比較的大きな径の除去膜で除去しておいた方が、ウイルス除去膜処理に際し膜の目詰まり等を起こす可能性が低くなり濾過効率上有利であることは当業者において予測し得た程度のことには過ぎない。

してみれば、文献1記載の方法において、白血球除去膜による白血球減少工程に文献2-5記載のウイルス除去膜によるウイルス除去工程を組み合わせること、及びその際、白血球除去膜処理工程をウイルス除去膜処理工程に先んじて行うことは、当業者にとり容易に想到し得たことである。さらに、採用する除去膜の面積や孔径等に応じて濾過時の圧力等の条件を適切に設定することは、各文献の記載に基づき当業者にとり通常なし得た設計事項に過ぎない。

よって、請求の範囲1-11はいずれも、文献1-5により進歩性を有さない。

なお、本願明細書の実施例1と比較例1を対比するに、比較例1は白血球除去膜で濾過する工程を含まないのみならず、その後のウイルス除去膜による濾過工程においても平均孔径75nmのウイルス除去膜による濾過工程を含まない点で実施例1と実験条件が異なっているし、また、実施例1と比較例2を対比しても、白血球除去膜に供される直前の試料が実施例1では血漿であるのに対し比較例1では抗凝固液を加えた全血液である点で主に異なっていることから、同比較例1、2と比べた実施例1の血漿/血清製剤の製造方法における有利な効果が、特に本願明細書の第2頁第25-27行に記載されているような「ウイルス除去膜で濾過する前に、白血球を除去する工程を導入することにより」奏されたものであることが明瞭に確認できない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

(2).

請求の範囲 1 1 に係る血漿製剤または血清製剤は、工程 (a) 及びその後に工程 (b) を経ることにより製造されるものである旨規定されているのみであって、製剤自体中の白血球含有量やウイルス含有量、血漿タンパク質組成等について何等特徴的な規定が認められないから、

- ・文献 1 において元々ウイルス汚染度の比較的低い (もしくは血漿画分がウイルス汚染していない) 血漿成分を原料として白血球除去膜処理工程を経て得られた製剤、

- ・文献 2 - 5 において元々残存白血球量の非常に少ない (もしくは白血球が残存していない) 血漿成分をウイルス除去膜処理工程して得られた製剤、

又は

- ・例えば元々ウイルス汚染度の比較的低い血漿画分から白血球を除去して得られた、文献 1 - 5 以外の既知の血漿製剤または血清製剤のいずれかと、製剤自体として区別し得ない態様を含んでいるか、もしくはこれらの製剤のいずれかから容易に調製し得るものである蓋然性が高い。